

betreffend das Patent 10 2010 013 223

hat der 20. Senat (Technischer Beschwerdesenat) auf die mündliche Verhandlung vom 16.12.2022 durch den Vorsitzenden Richter Dipl.-Ing. Musiol, die Richterin Dorn sowie die Richter Dipl.-Geophys. Dr. Wollny und Dipl.-Phys. Christoph beschlossen:

1. Auf die Beschwerde der Patentinhaberin wird der Beschluss der Patentabteilung 52 des Deutschen Patent- und Markenamts vom 28.11.2018 aufgehoben und das Patent 10 2010 013 223 in vollem Umfang aufrechterhalten.
2. Die Anschlussbeschwerde der Einsprechenden zu 2) wird zurückgewiesen.

Gründe

I.

Gegen das am 21.01.2016 von der Prüfungsstelle für Klasse G01N des Deutschen Patent- und Markenamts (DPMA) erteilte und am 12.05.2016 veröffentlichte Patent 10 2010 013 223 mit der Bezeichnung

„Verfahren und Anordnung zur Mikroskopie“

haben der Einsprechende zu 1) am 09.02.2017, die Einsprechende zu 2) am 10.02.2017 und die Einsprechende zu 3) am 13.02.2017 (= Montag) Einspruch eingelegt und jeweils beantragt, das Patent zu widerrufen.

Die Patentabteilung 52 des DPMA hat das Patent daraufhin mit am Ende der Anhörung vom 28.11.2018 verkündetem Beschluss auf der Grundlage der Patentansprüche 1 bis 14 gemäß Hilfsantrag 6 vom 26.10.2018 beschränkt aufrechterhalten. Zur Begründung ist u. a. ausgeführt, dass der Gegenstand sowohl des erteilten Patentanspruchs 1 als auch des jeweiligen Patentanspruchs 1 nach den Hilfsanträgen 1 bis 5 (jeweils vom 26.10.2018) zwar neu sei, jedoch gegenüber dem vorliegenden Stand der Technik nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhe. Allerdings sei der Gegenstand des Patentanspruchs 1 gemäß Hilfsantrag 6 vom 26.10.2018 patentfähig.

Gegen diesen Beschluss richtet sich die am 21.01.2019 beim DPMA eingegangene Beschwerde der Patentinhaberin. Die Einsprechende zu 2) hat mit Schriftsatz vom 19.03.2021, beim Bundespatentgericht eingegangen am 24.03.2021, Anschlussbeschwerde eingelegt.

Der Bevollmächtigte der Patentinhaberin und Anschlussbeschwerdegegnerin beantragt,

1. den Beschluss der Patentabteilung 52 des Deutschen Patent- und Markenamts vom 28.11.2018 aufzuheben und das Patent 10 2010 013 223 in vollem Umfang aufrechtzuerhalten;

2. die Anschlussbeschwerde der Einsprechenden zu 2) zurückzuweisen.

Der Bevollmächtigte des Einsprechenden zu 1) beantragt,

die Beschwerde der Patentinhaberin zurückzuweisen.

Der Bevollmächtigte der Einsprechenden zu 2) und Anschlussbeschwerdeführerin beantragt,

1. den Beschluss der Patentabteilung 52 des Deutschen Patent- und Markenamts vom 28.11.2018 aufzuheben und das Patent 10 2010 013 223 in vollem Umfang zu widerrufen,

2. die Beschwerde der Patentinhaberin zurückzuweisen.

Die Einsprechende zu 3) hat im Beschwerdeverfahren keinen Antrag gestellt.

Im Rahmen des Einspruchsverfahrens vor dem DPMA sind folgende Druckschriften genannt worden:

E1 DE 198 01 139 A1

E2 WO 2007 / 142 960 A2

E3 WO 2007 / 113 473 A1

E4 US 2007 / 0 109 633 A1

E5 US 2006 / 0 017 001 A1

E6 Fiolka, R. et al: Virtual slit scanning microscopy. In: Histochemistry and Cell Biology, Vol. 128, 2007, S. 499-505

- E7 Keller, P.J. et al: Reconstruction of zebrafish early embryonic development by scanned light sheet microscopy. In: Science, Vol. 322, 2008, S. 1065-1069
- E8 DE 10 2007 045 897 A1 (D4 im Prüfungsverfahren)
- E9 WO 2010 / 014 244 A2 (D5 im Prüfungsverfahren)
- E10 Huisken, J.; Stainier, D.Y.R.: Selective plane illumination microscopy techniques in developmental biology. In: Development, Vol. 136, 2009, S. 1963-1975
- E11 Fluorescence microscope. In: Wikipedia, Stand 25.03.2009
- E12 Shotton, D.M.: Confocal scanning optical microscopy and its applications for biological specimens. In: Journal of Cell Science, Vol. 94, 1989, S. 175-206

Aus dem Prüfungsverfahrens sind folgende Druckschriften bekannt:

- E13 DE 10 2008 018 476 A1 (D1 im Prüfungsverfahren)
- E14 DE 10 2005 027 077 A1 (D2 im Prüfungsverfahren)
- E15 US 2009 / 0 174 937 A1 (D3 im Prüfungsverfahren)
- E16 US 7 772 569 B2 (D6 im Prüfungsverfahren)

Folgende Druckschriften wurden von der Einsprechenden zu 2) mit ihrer Anschlussbeschwerde in das Verfahren eingeführt:

- E17 US 2003 / 0 021 016 A1
- E18 DE 43 26 473 A1
- E19 Lindek, S.; Stelzer, E.H.K.: Confocal theta microscopy and 4Pi-confocal theta microscopy. In: SPIE Vol. 2184, 1994. S. 188-194
- E20 Lindek, S.; Pick, R.; Stelzer, E.H.K.: Confocal theta microscope with three objective lenses. In: Rev. Sci. Instrum., Vol. 65 (11), 1994, S. 3367-3372
- E21 US 5 973 828 A
- E22 DE 196 29 725 A1
- E23 DE 198 51 240 C1

Der erteilte Patentanspruch 1 lautet wie folgt:

1. Mikroskopieanordnung mit

- einer Lichtquelle (1) zum Erzeugen von Anregungslicht,
- einer Fokussieroptik (3) zum Fokussieren des Anregungslichts unter einer Einstrahlrichtung in ein Probenvolumen (4),
- einem Scanner (2) zum gesteuerten seitlichen Verlagern des Fokus des Anregungslichts,
- einer Detektionsoptik (5) zum Abbilden von Signalstrahlung aus dem Probenvolumen unter einer Detektionsrichtung auf einen Detektor (6) mit einer Detektorfläche (7), wobei die durch die optische Achse der Detektionsoptik (5) definierte Detektionsrichtung einen Winkel von 60° bis 120°, insbesondere 90°, mit der Einstrahlrichtung einschließt,

dadurch gekennzeichnet,

dass der auszulesende, aktive Bereich (10) der Detektorfläche (7) beschränkbar ist auf denjenigen Bereich der Detektorfläche (7), auf den mittels der Detektionsoptik (5) der Fokusbereich des Anregungslichts abgebildet ist,

und dass eine Steuerung dazu konfiguriert ist, den aktiven Bereich (10) der Detektorfläche (7) anzupassen an eine Verlagerung des Fokusbereichs des Anregungslichts durch den Scanner, und das Auslesen des aktiven Bereichs (10) der Detektorfläche (7) zeitlich zu synchronisieren mit dem Einstrahlen des Anregungslichts in das Probenvolumen (4).

Der erteilte nebengeordnete Patentanspruch 11 lautet wie folgt:

11. Verfahren zur Mikroskopie mit folgenden Schritten:

- Fokussieren von Anregungslicht unter einer Einstrahlrichtung in ein Probenvolumen (4),
- Abbilden eines Probengebietes aus dem Probenvolumen (4) mittels einer Detektionsoptik (5) auf einen flächigen Detektor (6), wobei die durch die Detektionsoptik (5) definierte Detektionsrichtung einen Winkel von 60° bis 120°, insbesondere 90°, mit der Einstrahlrichtung einschließt,
- Beschränken der aktiven Fläche (10) des Detektors (6) mittels mechanischer, optischer oder elektronischer Mittel auf einen Auslesebereich, der die Abbildung des Fokus des Anregungslichts umfasst,
- Verlagern des Fokus des Anregungslichts innerhalb des Probenvolumens (4) senkrecht zu und/oder entlang der Einstrahlrichtung,
- Anpassen der aktiven Fläche (10) des Detektors an die Verlagerung des Fokus des Anregungslichts, so dass die verlagerte aktive Fläche (10) des Detektors (6) erneut die Abbildung des Fokus des Anregungslichts umfasst.

Wegen des Wortlauts der auf Patentanspruch 1 bzw. 11 direkt oder indirekt rückbezogenen Patentansprüche 2 bis 10 bzw. 12 bis 15 sowie weiterer Einzelheiten wird auf den Akteninhalt verwiesen.

II.

Die zulässige Beschwerde der Patentinhaberin hat in der Sache Erfolg, da die beanspruchte Anordnung zur Mikroskopie nach dem erteilten Patentanspruch 1 sowohl neu ist als auch auf einer erfinderischen Tätigkeit beruht (§ 1 Abs. 1, §§ 3, 4 PatG). Auch die sonstigen Patentierungsvoraussetzungen sind erfüllt, so dass das Streitpatent – unter gleichzeitiger Aufhebung des angefochtenen Beschlusses – in vollem Umfang aufrechtzuerhalten war.

Demzufolge ist die zulässige Anschlussbeschwerde der Einsprechenden zu 2) unbegründet.

1. Das im Streit stehende Patent betrifft laut Absatz [0001] der DE 10 2010 013 223 B4 (Streitpatentschrift = SP) eine Anordnung zur Mikroskopie sowie ein Mikroskopieverfahren.

Das Streitpatent geht von bekannten Verfahren der Mikroskopie, wie bspw. der Ultramikroskopie, auch als „Selective plane illumination microscopy (SPIM)“ bezeichnet, aus. Dabei werde eine Ebene des Objekts durch ein Lichtband angeleuchtet und das erzeugte Streulicht senkrecht zu dieser Ebene mittels eines Mikroskops abgebildet. Die Figur 1 des Streitpatents zeige eine solche herkömmliche Mikroskopieanordnung. Bei den meisten dieser Verfahren werde aus einer Anregungslichtquelle das Lichtband mittels einer Anregungsoptik erzeugt, die als Zylinderoptik ausgelegt sei, mit der ein Lichtblatt im Objekt in der Bildebene

eines flächigen Detektors erzeugt werde, so dass das Licht axial bezüglich der Achse der Detektionsoptik an der Stelle der Linie auf wenige Mikrometer eingeschränkt sei. Innerhalb der Detektionsebene weite sich das Lichtband dann zu beiden Seiten auf. Um eine dreidimensionale Darstellung des Objekts zu gewinnen, werde dieses nach dem Stand der Technik relativ zum optischen System entlang der Detektionsachse bewegt, so dass dann Ebene für Ebene aufgezeichnet werde (SP, Fig. 1, Abs. [0002] - [0004]).

Das Streitpatent geht ferner von Verfahren aus, bei denen die Probe zusätzlich entlang der Anregungsachse bewegt und nur das Licht aufgezeichnet werde, welches in der Fokallinie erzeugt werde. Ein Nachteil sei, dass diese Technik aufgrund der Notwendigkeit, die Probe zu bewegen und lange zu bestrahlen, die Probe stärker ausbleiche und langsam sei (SP, Abs. [0005]).

Ferner geht das Streitpatent von einem Verfahren aus, das anstelle eines Lichtbands, welches durch eine Zylinderoptik erzeugt werde, einen Scanner verwende, welcher einen fokussierten Strahl, der in der Bildebene verlaufe, parallel bewege („Digital scanned laser light sheet fluorescence microscopy (DSLML)“). Dadurch werde ein Lichtband geschrieben, dessen Breite durch die Scanneramplitude bestimmt werde. Der Vorteil dieses Verfahrens sei, dass die eingestrahlte Intensität an jeder Stelle gleich sei und keine weiteren Maßnahmen zur Homogenisierung des Lichtbands eingesetzt werden müssten. Ein Nachteil des Verfahrens sei es, dass die lokale Lichtleistung wesentlich höher und damit die Bildrate durch Sättigungseffekte limitiert sei (SP, Abs. [0006]).

Als weiteren Stand der Technik erwähnt das Streitpatent ein abgewandeltes Verfahren der konfokalen Mikroskopie. Das Verfahren verwende einen Anregungsstrahl, der koaxial durch die Detektionsoptik eingestrahlt werde und eine Linie in der Probe anrege. Der Strahl werde senkrecht zur Probe mittels eines Scanners bewegt und rege so das gesamte Probenvolumen an. Hierin unterscheide sich das Verfahren wesentlich von den oben genannten Verfahren, bei denen im

Wesentlichen nur eine Ebene angeregt werde. Das Bild der Linie werde auf eine CMOS-Kamera abgebildet, die einen Rolling-Shutter-Betrieb aufweise, mit dem es möglich sei, nur einen schmalen Zeilenbereich auf dem Detektor auszulesen und diesen Bereich synchron zur Bewegung der Linie über den Detektor laufen zu lassen (SP, Abs. [0008]).

Ein wesentlicher Nachteil der SPIM-Technik sei die mangelnde Eindringtiefe, die durch die Streuung und Absorption des Lichtes in der Probe hervorgerufen werde. Sowohl das Anregungs- als auch das Detektionslicht würden in der Probe gestreut. Dieses Problem nehme bei größeren Proben zu. Streulicht verringere den Kontrast in den aufgenommenen Bildern und könne dazu führen, dass schwach leuchtende Detailstrukturen auf einem hohen Untergrund nicht mehr dargestellt werden könnten. Generell müsse bei Aufnahmen mit hohem Streulichtuntergrund mit viel Licht gearbeitet werden (SP, Abs. [0009]).

Eine mögliche Verbesserung könne durch das optische Klären der Proben („Clearing“) sowie eine periodische Unterbrechung des Lichtbands erreicht werden, um eine streifenartige, strukturierte Beleuchtung der Probe zu erzeugen. Anstelle der Aufnahme eines einzelnen Bilds werde dann eine Serie von Bildern detektiert, bei denen das Streifenmuster schrittweise verschoben würde. Dieses Verfahren sei nur dann sinnvoll, wenn die Fluoreszenz ausreichend stark angeregt werde, da das finale Bild den Charakter eines Differenzsignals habe. Empfindliche Proben und schwache Signale bleichten dann während der Datenaufnahme, so dass kein korrektes Bild mehr errechnet werden könne. Nachteilig an diesem Verfahren sei weiterhin, dass immer noch große Teile des gesamten Bilds beleuchtet würden und somit ein hoher Untergrund entstünde, der zum Bildrauschen beitragen würde (SP, Abs. [0010]). Zudem müsse die Apertur des anregenden Strahls groß sein, um ein dünnes Lichtband zu erzeugen. Damit sei aber die nutzbare Länge des Strahls beschränkt und die Auflösung senkrecht zum Lichtband von der Position im Bildfeld abhängig. Je weiter der betrachtete Punkt von der Fokuslinie des Lichtbands entfernt sei, desto geringer sei die Auflösung (SP, Abs. [0011]).

Ein weiterer Nachteil sei durch in der Probe vorhandene absorbierende Partikel oder Bereiche gegeben, denn diese würden einen Schatten werfen, der in der Bildebene verlaufe und somit als dunkler gerichteter Streifen im Bild sichtbar werde. Dieser sei insbesondere dann von Nachteil, wenn Bilderserien zur dreidimensionalen Rekonstruktion verwendet würden oder wenn Verfahren der Dekonvolution zur Auflösungsverbesserung herangezogen werden sollten. Die Schattenbildung sei dann besonders stark, wenn die Apertur des Beleuchtungslichts gering sei, wie dies insbesondere bei der Untersuchung großer Proben der Fall sei, bei welchen zudem schattenbildende Partikel wahrscheinlicher seien, da die zu detektierende Fläche größer sei (SP, Abs. [0012]). Die Schattenbildung könne bspw. durch Beleuchten der Probe aus unterschiedlichen Richtungen oder durch Drehen der Probe und damit Ändern der Einstrahlungsrichtung verringert werden (SP, Abs. [0013]).

Ein weiteres Verfahren bestehe darin, die Beleuchtung aus verschiedenen Richtungen nur innerhalb der Beleuchtungsebene zu realisieren und dabei die Beleuchtungsachse um die Detektionsachse innerhalb eines Winkelintervalls zu drehen. Die Probe bliebe dabei gegenüber dem Detektionssystem unverändert, so dass das Fluoreszenzsignal über alle Drehwinkel auf der Kamera zeitlich integriert werden könnte. Schatten, die von einzelnen Partikeln ausgingen, schwenkten dann innerhalb des Beleuchtungswinkelintervalls und mittelten sich weitgehend heraus. Die Bildqualität sei wesentlich gegenüber dem Verfahren verbessert, bei dem das beleuchtende Lichtband lediglich aus einer Richtung eingestrahlt werde (SP, Abs. [0014]).

Eine Kombination der Schattenentfernung und der Bildverbesserung mittels strukturierter Beleuchtung sei gemäß Streitpatent schwierig, da die strukturierte Beleuchtung nur dann gut funktioniere, wenn die aufgeprägte Struktur während der Belichtungszeit stabil sei und nicht durch ein Winkelscanverfahren im Kontrast verringert werde (SP, Abs. [0015]).

Vor diesem Hintergrund stellt sich das Streitpatent die Aufgabe, herkömmliche Mikroskopieverfahren hinsichtlich Auflösung und Effizienz noch einmal deutlich zu verbessern. Dabei solle auch auf einfache Weise die Schattenentfernung realisiert, eine effiziente Nutzung der zur Verfügung stehenden Lichtleistung sowie eine variable Lichtblattbreite und/oder eine verbesserte kontrastreiche Auflösung erzielt werden, die an allen Stellen der Bildebene nahezu gleich sei (SP, Abs. [0016]).

2. Der erteilte Patentanspruch 1 lässt sich wie folgt gliedern (analog zur Merkmalsgliederung im angefochtenen Beschluss):

- M1 Mikroskopieanordnung mit
- M2 - einer Lichtquelle (1) zum Erzeugen von Anregungslicht,
- M3 - einer Fokussieroptik (3) zum Fokussieren des Anregungslichts unter einer Einstrahlrichtung in ein Probenvolumen (4),
- M4 - einem Scanner (2) zum gesteuerten seitlichen Verlagern des Fokus des Anregungslichts,
- M5 - einer Detektionsoptik (5) zum Abbilden von Signalstrahlung aus dem Probenvolumen
- M5a unter einer Detektionsrichtung
- M5b auf einen Detektor (6) mit einer Detektorfläche (7),
- M5c wobei die durch die optische Achse der Detektionsoptik (5) definierte Detektionsrichtung
- M5d einen Winkel von 60° bis 120° , insbesondere 90° , mit der Einstrahlrichtung einschließt,
dadurch gekennzeichnet,
- M6 dass der auszulesende, aktive Bereich (10) der Detektorfläche (7) beschränkbar ist auf denjenigen Bereich der Detektorfläche (7), auf den mittels der Detektionsoptik (5) der Fokusbereich des Anregungslichts abgebildet ist,
- M7 und dass eine Steuerung dazu konfiguriert ist,

- M7a den aktiven Bereich (10) der Detektorfläche (7) anzupassen an eine Verlagerung des Fokusbereichs des Anregungslichts durch den Scanner,
M7b und das Auslesen des aktiven Bereichs (10) der Detektorfläche (7) zeitlich zu synchronisieren mit dem Einstrahlen des Anregungslichts in das Probenvolumen (4).

Der erteilte nebengeordnete Patentanspruch 11 lässt sich wie folgt gliedern (analog zur Merkmalsgliederung im angefochtenen Beschluss):

- N1 Verfahren zur Mikroskopie mit folgenden Schritten:
N2 - Fokussieren von Anregungslicht unter einer Einstrahlrichtung in ein Probenvolumen (4),
N3 - Abbilden eines Probengebietes aus dem Probenvolumen (4) mittels einer Detektionsoptik (5) auf einen flächigen Detektor (6),
N3a wobei die durch die Detektionsoptik (5) definierte Detektionsrichtung,
N3b einen Winkel von 60° bis 120°, insbesondere 90°, mit der Einstrahlrichtung einschließt,
N4 - Beschränken der aktiven Fläche (10) des Detektors (6) mittels
N4a mechanischer, optischer oder elektronischer Mittel
N4b auf einen Auslesebereich, der die Abbildung des Fokus des Anregungslichts umfasst,
N5 - Verlagern des Fokus des Anregungslichts innerhalb des Probenvolumens (4) senkrecht zu und/oder entlang der Einstrahlrichtung,
N6 - Anpassen der aktiven Fläche (10) des Detektors an die Verlagerung des Fokus des Anregungslichts, so dass die verlagerte aktive Fläche (10) des Detektors (6) erneut die Abbildung des Fokus des Anregungslichts umfasst.

3. Das Streitpatent richtet sich dem technischen Sachgehalt nach an einen Diplom-Physiker oder Diplom-Ingenieur mit Hochschulausbildung und Fachkenntnissen auf dem Gebiet der Mikroskopie, der aufgrund seiner

Berufserfahrung mit Aufbau, Funktionsweise und Anwendung unterschiedlicher Mikroskopieanordnungen, insbesondere im Bereich der Fluoreszenzmikroskopie, vertraut ist. Dabei hat er fundierte Kenntnisse im Bereich der konfokalen Mikroskopie sowie der Lichtblattmikroskopie. Auch ist er vertraut mit den dabei verwendeten Detektionsoptiken und Kamerasystemen sowie der Erfassung und Verarbeitung von Bildsignalen.

4. Als Grundgedanken der Erfindung schlägt das Streitpatent vor, durch Beleuchten einer Probe mit einem fokussierten Laserstrahl und Ablenken des Strahls innerhalb der Probe mittels eines Scanners, dessen Scanachse parallel zur Detektionsachse verläuft, den Strahl parallel durch die Probenebene zu bewegen und das Streulicht mittels eines flächigen Detektors, bei dem ausgewählte Streifen, beispielsweise mittels eines Rolling-Shutter-Betriebs, ausgelesen werden können, zu detektieren. Die dadurch gebildeten einstellbaren Streifen ergeben zusammen ein „Lichtblatt“ in der Probe. Der aktive Bereich des Detektors befindet sich dabei i. W. parallel zur aktuellen Fokuslinie des Streulichts (SP, Abs. [0018], [0019]). Dieser im Streitpatent beschriebene aktive Detektorbereich wird mit Streifen (SP, Abs. [0018], [0028], [0031]) oder anderen Lichtblattformen (SP, Abs. [0034]) gleichgesetzt, die in Breite und Länge begrenzt werden können (SP, Fig. 2, 4; Abs. [0049], [0050] – [0053], [0058], [0059]: Linienfokus oder schmales Lichtblatt; Ansprüche 3, 15). Dabei werden folgende Werte als Größenordnungen bzw. relative Grenzen des aktiven Bereichs der Detektorfläche genannt: kleiner als 25% bzw. kleiner/gleich 10% der gesamten Detektorfläche (SP, Anspruch 4).

Aus diesem Kontext heraus versteht der Fachmann, dass der patentgemäße Scanner (Merkmal **M4**) geeignet sein muss, einen Linienfokus oder ein schmales Lichtblatt zu erzeugen, und dass der aktive, auszulesende Bereich der Detektorfläche (Merkmal **M6**) einen schmalen Streifen bzw. eine „Kachel“ umfasst und jedenfalls nicht punktförmig ausgebildet ist. Mit anderen Worten beschreibt der Patentanspruch 1 des Streitpatents in den Merkmalen **M1 bis M5d** für den

Fachmann eine Mikroskopieanordnung, die typisch ist für eine DSLM („digital scanned laser light sheet [fluorescence] microscopy“). Der Fachmann erkennt in diesem Zusammenhang auch, dass der Winkel zwischen der Einstrahlrichtung und der Detektionsrichtung (Merkmale **M5c** und **M5d**) am Ort der Probe zu betrachten ist.

Der auszulesende, aktive Bereich der Detektorfläche ist gemäß Merkmal **M6** räumlich beschränkbar auf denjenigen Bereich der Detektorfläche, auf den mittels der Detektionsoptik der Fokusbereich des Anregungslichts abgebildet wird. Der aktive Bereich kann elektronisch, optisch oder mechanisch beschränkt werden (SP, Anspruch 2). Der Fachmann schlussfolgert daraus, dass die Begriffe „aktiv“ und „auszulesend“ demnach synonym zu verstehen sind und damit nur der Teilbereich innerhalb der Detektorfläche umfasst ist, auf den der Fokusbereich des Anregungslichts in der Probe abgebildet wird.

Als einen wesentlichen Vorteil seiner Lehre beschreibt das Streitpatent, dass durch die Beschränkung der aktiven Fläche des Detektors Signalstrahlung aus Bereichen der Probe, die außerhalb des aktiven Bereichs auf die Detektorfläche abgebildet werden, nicht erfasst und dadurch das Hintergrundrauschen reduziert und die Auflösung erheblich gesteigert wird (SP, Abs. [0050]).

5. Der Gegenstand des Streitpatents, an dessen Ausführbarkeit (§ 21 Abs. 1 Nr. 2 PatG) keine Zweifel bestehen, geht nicht über den Inhalt der ursprünglichen Anmeldungsunterlagen hinaus (§ 21 Abs. 1 Nr. 4 PatG).

Die erteilten Patentansprüche 1 bis 15 sind – abgesehen von einigen redaktionellen Änderungen zur Korrektur offensichtlicher Schreibfehler durch die Prüfungsstelle im Erteilungsbeschluss – identisch mit den ursprünglich eingereichten Patentansprüchen vom Anmeldetag.

6. Der Gegenstand des erteilten Patentanspruchs 1 ist gegenüber dem vorliegenden Stand der Technik neu (§ 3 PatG) und beruht auch auf einer erfinderischen Tätigkeit (§ 4 PatG).

6.1 Der Stand der Technik lässt sich wie folgt einordnen: Die Druckschriften E1 bis E3, E5, E6, E11, E12, E16 und E17 betreffen allesamt konfokale Mikroskope, teils mit einem beschränkbareren Pixeldetektor. Die Druckschriften E18 bis E23 behandeln die konfokale Theta-Mikroskopie. In den Druckschriften E4, E7 bis E10 sowie E13 bis E15 sind Verfahren und Geräte der Lichtblatt-Mikroskopie beschrieben.

Die mit der Anschlussbeschwerde eingeführten Druckschriften E17 bis E23 waren dabei entgegen dem Antrag der Patentinhaberin nicht als verspätet zurückzuweisen, denn die Anwendung der §§ 296, 530 ZPO, die auf dem Beibringungsgrundsatz beruhen, scheidet in dem vom Untersuchungsgrundsatz beherrschten Beschwerdeverfahren gemäß § 99 PatG aus.

6.2 Der Gegenstand des erteilten Patentanspruchs 1 wird **nicht neuheitsschädlich** durch eine der Druckschriften E1 bis E23 vorweggenommen.

6.2.1 Aus der Perspektive der Lichtblattmikroskopie:

Die aus diesem Fachgebiet von den Einsprechenden besonders hervorgehobene Druckschrift **E10** (Huisken & Stainier, [2009]) beschreibt als eine Variante der Lichtblattmikroskopie u. a. die SPIM-Mikroskopie und vergleicht verschiedene Verfahren der Fluoreszenzmikroskopie, insbesondere aus der konfokalen Mikroskopie sowie der Lichtblattmikroskopie (E10, S. 1963, linke Spalte, Abstract). Dabei wird u. a. die DSLM-Mikroskopie als eine Variante der SPIM-Mikroskopie genauer vorgestellt.

Die Einsprechenden und die Patentinhaberin stimmen überein, dass aus der E10 die Merkmale M1 bis einschließlich M5d des erteilten Patentanspruchs 1 bekannt sind; im Einzelnen

- eine Mikroskopieanordnung (S. 1965, rechte Spalte, zweiter Absatz, *“...was recently introduced as digital scanned laser light-sheet fluorescence microscopy (DSLMM)”*; Merkmal **M1**),
- mit einer Lichtquelle zum Erzeugen von Anregungslicht (S. 1965, rechte Spalte, zweiter Absatz bis S. 1966, linke Spalte, einziger Absatz: *“...the sample is typically exposed to a local light intensity ... to achieve the same fluorescence yield”*; Merkmal **M2**),
- einer Fokussieroptik zum Fokussieren des Anregungslichts unter einer Einstrahlrichtung in ein Probenvolumen (S. 1965, rechte Spalte, zweiter Absatz: *“..., the sheet of light can be generated by focusing a laser beam to a single line...”*; Merkmal **M3**),
- einem Scanner zum gesteuerten seitlichen Verlagern des Fokus des Anregungslichts, (S. 1965, rechte Spalte, zweiter Absatz: *“... and by rapidly scanning it up and down during the exposure time”*; Merkmal **M4**),
- einer Detektionsoptik zum Abbilden von Signalstrahlung aus dem Probenvolumen (S. 1968, rechte Spalte, erster Absatz: *“The detection system in light-sheet microscopy generally consists of a widefield microscope with objective, tube lens and camera (Fig. 3).”*; Merkmal **M5**),
- unter einer Detektionsrichtung (vgl. S. 1968, Fig. 3. Der Abschnitt „Detection system“ auf S. 1968, rechte Spalte beschreibt allgemein Detektionssysteme in Lichtblattmikroskopie-Systemen und bezieht sich dabei auf Fig. 3. Die „detection lens“ ist unter einer Detektionsrichtung zur Probe angeordnet; Merkmal **M5a**),
- auf einen Detektor mit einer Detektorfläche (S. 1968, Fig. 3, „CCD cameras“; Merkmal **M5b**),
- wobei die durch die optische Achse der Detektionsoptik definierte Detektionsrichtung (vgl. S. 1968, Fig. 3. Die optische Achse der Detektionslinse in Fig. 3 definiert relativ zur Probe die Detektionsrichtung; Merkmal **M5c**)

- einen Winkel von 60° bis 120°, insbesondere 90°, mit der Einstrahlrichtung einschließt, (vgl. S. 1968, Fig. 3: Die Detektionsrichtung schließt hier einen rechten Winkel mit der Einstrahlrichtung des Anregungslichts ein. Dies gilt sogar für den Fall, dass nicht der o. a. Auslegung gefolgt wird, ist also unabhängig davon, ob die Beziehung zwischen der Detektionsrichtung und der Einstrahlrichtung auf die optischen Komponenten oder auf das Anregungslicht und das Fluoreszenzlicht innerhalb der Probe bezogen ist. Vgl. auch S. 1965, Box 2: „*The illumination and the detection path are distinct and perpendicular to each other.*“; Merkmal **M5d**).

Die Merkmale **M6** bis **M7b** sind der E10 jedoch nicht zu entnehmen.

Auch die weiteren von den Einsprechenden herangezogenen Druckschriften offenbaren nicht alle Merkmale des Patentanspruchs 1:

Druckschrift **E4** (US 2007 / 0 109 633 A1) betrifft ebenfalls ein Lichtblatt-Mikroskop (E4, Titel „Single Plane Illumination Microscope“). Der Offenbarungsgehalt der E4 ist damit dem der E10 sehr ähnlich. Besonders hervorzuheben ist die Beschreibung eines DSLM-Mikroskops als alternatives Ausführungsbeispiel (E4, Abs. [0066] – [0069], Fig. 7). Auch die E4 offenbart damit die Merkmale **M1 bis M5d** (E4, Abs. [0012], [0014], [0019], [0020], [0023], [0032], [0042]). Allerdings können auch der E4 die Merkmale **M6 bis M7b** nicht entnommen werden.

Druckschrift **E7** (Keller [2008]) befasst sich mit der “Digital scanned laser light sheet fluorescence microscopy” (DSLM) (E7, S. 1065, rechte Spalte, Z. 5 – 6). Wie auch in der E10 erwähnt, ist die DSLM der SPIM sehr ähnlich (vgl. E10, S. 1966, Tabelle 1, vierter Eintrag von unten mit Verweis auf die Druckschrift E7). Die Merkmale **M6 bis M7b** sind jedoch auch in der E7 nicht enthalten.

Druckschrift **E8** (DE 10 2007 045 897 A1) betrifft im Zusammenhang mit einem Verfahren zur mikroskopischen 3D-Abbildung einer Probe, das auf der Lichtblatt-

Mikroskopie basiert, ein Verfahren zur Ausrichtung des Lichtblatts relativ zur Fokusebene des Objektivs, um bei einer 3D-Abbildung eine erhöhte Abbildungsqualität zu gewährleisten (E8, Abs. [0009], [0013], [0043]). Ein Aspekt dabei ist die Erzeugung des Lichtblatts mittels der Bewegung eines Scanners, womit der Aufbau einer DSLM gelehrt wird (E8, Abs. [0107]). Die Merkmale **M6** bis **M7b** sind jedoch auch in der E8 nicht offenbart.

Druckschrift **E9** (WO 2010 / 014 244 A2) betrifft die mSPIM-Mikroskopie (E9, S. 1, Abs. 1). Es wird gezeigt, dass eine Probe abwechselnd von verschiedenen Seiten mit koplanaren Lichtblättern bestrahlt wird. Mehrere Bilder werden dann mittels einer Bildfusion zusammengefügt und verarbeitet, um ein rekonstruiertes Bild zu liefern. Dadurch soll die Schattenbildung reduziert werden. Die Merkmale **M6** bis **M7b** fehlen auch hier.

Druckschrift **E13** (DE 10 2008 018 476 A1) betrifft eine Mikroskopieanordnung aus dem Bereich der Lichtblattmikroskopie, die mit einem gepulsten Laser betrieben und in zwei Ausführungsformen beschrieben wird. Die erste Form lehrt eine typische SPIM mit Zylinderoptik zur Lichtblattformung und Flächendetektor, bei der zweiten Form ist eine Synchronisation eines Detektionsstrahlengangs mit einem Beleuchtungsstrahlengang beschrieben. Dabei wird jedoch kein Flächendetektor, sondern ein Zeilendetektor verwendet (E13, Abs. [0034]). Aus der Synchronisation des Strahlengangs ergibt sich keine Synchronisation zu aktiven Bereichen des Detektors, sondern die hier angesprochene Rastereinheit (E13, Fig. 2, BZ 22) im Detektorstrahlengang wirkt wie eine elektronische Blende. Zusätzlich ist eine Kombination beider Ausführungsformen erwähnt, indem der Flächendetektor aus Beispiel 1 mit dem durch zeilenartiges Abrastern erzeugten Lichtblatt aus Beispiel 2 kombiniert wird (E13, Abs. [0045]). Die Merkmale **M6** bis **M7b** fehlen jedoch auch hier.

Druckschrift **E14** (DE 10 2005 027 077 A1) zeigt eine Lichtblatt-Mikroskopie mit Schwerpunkt auf einem Winkel zwischen dem Lichtblatt (E14: „Lichtstreifen“) und

dem Strahlengang zum Detektor, der vom rechten Winkel abweicht. Der Winkel soll z. B. kleiner als 85° oder größer als 95° sein (E14, Abs. [0012]) und ist durch eine Bewegung des Detektors an die jeweils beleuchtete Ebene anpassbar (E14, Abs. [0017], [0018]). Jedoch zeigt auch die E14 **nicht** die Merkmale **M6** bis **M7b** und liegt insgesamt weiter ab als die E10.

Druckschrift **E15** (US 2009 / 0 174 937 A1) betrifft ein weiteres Verfahren der Lichtblatt-Mikroskopie, bei dem die Beleuchtungsquelle mit dem Objektiv bzw. dem Detektionsstrahlengang mechanisch fest verbunden bzw. gekoppelt ist (E15, Abs. [0023], [0028], Fig. 1 - 4). Die E15 enthält darüber hinaus nichts, was über die Offenbarung der E10 hinausginge.

Die Druckschriften **E4**, **E7** bis **E10** und **E13** bis **E15** stellen somit die Neuheit des Gegenstands des Patentanspruchs 1 nicht in Frage, denn aus ihnen gehen jeweils zumindest die Merkmale **M6** bis **M7b** **nicht** hervor. Sie lehren allesamt keine Flächendetektoren, die bereichsweise aktivierbar/deaktivierbar sind und deren aktiver Bereich durch eine Steuerung an die Verlagerung des Fokusbereichs des Anregungslichts angepasst und zeitlich synchronisiert würde.

6.2.2 Aus der Perspektive der konfokalen Mikroskopie:

Druckschrift **E5** (US 2006 / 0 017 001 A1) betrifft eine Anordnung und ein Verfahren der konfokalen Fluoreszenz-Mikroskopie (E5, Abs. [0001], [0009]) und ist hier besonders von Interesse, weil ein CCD- oder ein CMOS-Detektor mit einem sog. Rolling-Shutter beschrieben ist, der mit dem Fokusbereich, einem Linienfokus, des Anregungslichts synchronisiert wird (E5, Abs. [0014], [0015], [0017], [0018], [0082], [0084], [0090], [0096], [0097]). Damit sind hier zwar die Merkmale **M6**, **M7**, **M7a** und **M7b** offenbart, doch die E5 stützt sich ausschließlich auf ein konfokales Mikroskop, bei welchem das Anregungslicht und das Detektionslicht aus derselben Richtung in die Probe ein- bzw. austreten und die somit einen Winkel von 0° bzw. 180° einschließen (jedenfalls **nicht** Merkmal **M5d**).

Druckschrift **E17** (US 2003 / 0 021 016 A1) betrifft ebenfalls ein konfokales Mikroskop (E17, Abs. [0002], „scanned laser confocal microscopy“). Ein kollimierter Laserstrahl wird auf einen diffraktiven Strahlteiler gerichtet, welcher den Laser in mehrere kollimierte Strahlen aufteilt (E17, Abs. [0021]). Jeder dieser kollimierten Teilstrahlen wird auf einen separaten Fokus in der Fokusebene im Probenvolumen fokussiert, beleuchtet also einen spezifischen Punkt in der Fokusebene. Das erzeugte Muster von Fokuspunkten wird durch den Strahlteiler festgelegt (E17, Abs. [0022]). Das detektierte Licht aus der Probe wird in umgekehrter Einstrahlrichtung simultan auf den Detektor fokussiert, wobei jeder Fokuspunkt ein eigenes Pixel r_i eines flächigen Detektors beleuchtet (**nicht** Merkmal **M5d**). Die Position auf der Detektorfläche korreliert mit der Einstrahlrichtung jedes der Strahlen (E17, Abs. [0024] - [0025]). Der Strahlteiler kann beispielsweise ein adressierbares Gerät sein (E17, Abs. [0026]), bei dem das Muster der Fokuspunkte angepasst werden kann, so dass nacheinander verschiedene Muster beleuchtet werden. Hierbei handelt es sich nicht um einen Scanner im Sinne des Streitpatents, da in der E17 nichts – durch kontinuierliches seitliches Verlagern bzw. Verschieben des Fokus des Anregungslichts – abgescannt wird, sondern einfach nacheinander verschiedene Muster beleuchtet werden (jedenfalls **nicht** Merkmal **M4**).

Die Anschlussbeschwerdeführerin nennt als Nachweis für die Merkmale **M6 bis M7b** in dieser Druckschrift die „regions of interest“ (Pixel r_i) und „zones of confusion“ (Bereich um Pixel r_i mit Radius δ) (E17, Abs. [0028], [0029] und Fig. 3 rechts, BZ 232). Hierbei handelt es sich jedoch nicht um ein Beschränken des aktiven Bereichs des Detektors und ein Anpassen dieses aktiven Bereichs an den jeweiligen Fokusbereich im Sinne des Streitpatents, d. h. ein Anpassen des aktiven Detektorbereichs an die Fokus-Verlagerung durch den Scanner. Vielmehr werden gleichzeitig mehrere Fokusbereiche auf den Detektor (jeweils Pixel r_i) abgebildet. Der Fachmann versteht dabei, dass die gesamte Detektorfläche aktiv ist und die „regions of interest“ in verschiedenen räumlichen Bereichen des Detektors ausgelesen und die sie umgebenden „zones of confusion“ danach ausgefiltert bzw. verworfen werden. Das wird elektronisch bzw. softwareseitig gelöst und erfüllt damit

die Funktion einer virtuellen Blende (E17, Abs. [0029] und Anspruch 20). Die „zones of confusion“ nehmen auch nichtkonfokales Streulicht auf, das eigentlich auf die „regions of interest“ fokussiert ist, und verstärken damit das elektronische Rauschen – im Gegensatz zu einem streitpatentgemäßen tatsächlichen Beschränken des aktiven Bereichs bzw. Inaktivieren nicht benötigter Bereiche des Detektors, so dass die inaktiven Bereiche kein Licht mehr aufnehmen würden.

Damit sind in der E17 zwar die Merkmale M1 bis M3, M5 bis M5c offenbart, **nicht** jedoch die Merkmale **M4, M5d und M6 bis M7b**.

Auch die übrigen – konfokale Mikroskope betreffenden - Druckschriften **E1 bis E3, E6, E11, E12** sowie die nachveröffentlichte, daher ohnehin nicht zu berücksichtigende **E16** stellen die Neuheit des Gegenstands des Patentanspruchs 1 nicht in Frage, denn sie zeigen als typische konfokale Mikroskope (optische Achse der Detektionsoptik parallel zur Einstrahlrichtung) jeweils zumindest **nicht** das Merkmal **M5d** (Winkel von 60° bis 120° zwischen optischer Achse der Detektionsoptik und der Einstrahlrichtung).

6.2.3 Aus der Perspektive der konfokalen Theta-Mikroskopie:

Die Druckschriften **E18 bis E23** betreffen die konfokale Theta-Mikroskopie. Diese zeichnet sich dadurch aus, dass sich die optischen Achsen der Einstrahl- und der Detektionsrichtung am Ort der Probe unter einem bestimmten Winkel zueinander befinden (Merkmale **M5c** und **M5d**). Die **E18, E21** und **E22** lehren dabei auch Raster-Mikroskopieanordnungen, welche einen Scanner (Merkmal **M4**) aufweisen. Allen diesen Druckschriften ist gemeinsam, dass sie gerade nicht das Beschränken und Anpassen einer aktiven Detektorfläche auf einen Fokusbereich lehren, sondern das Detektieren des ganzen Detektorfelds, z. B. mittels einer CCD-Kamera, erfolgt (vgl. nur E20, S. 3370, linke Spalte, 2. oder 3. Absatz oder E23, Spalte 4, Zeilen 54 bis 64, dort alternativ eine punktförmige Detektion). Die Merkmale M6 bis M7b fehlen in jeder der E18 bis E23 (**nicht** Merkmale **M6 bis M7b**).

Der Gegenstand des erteilten Patentanspruchs 1 ist deshalb neu gegenüber den Druckschriften **E1 bis E23**.

6.3 Die Lehre des erteilten Patentanspruchs 1 beruht auch **auf einer erfinderischen Tätigkeit**.

Der Vortrag der Einsprechenden bzw. der Anschlussbeschwerdeführerin, demgemäß der Fachmann ausgehend vom Stand der Technik, insbesondere in Gestalt der **E10**, der **E17** oder der **E4**, aus seinem Fachwissen heraus oder unter Beziehung der Lehre einer der anderen Druckschriften in naheliegender Weise zum Gegenstand des erteilten Patentanspruchs 1 gelangt wäre, kann aus mehreren Gründen nicht überzeugen.

6.3.1 Soweit die Anschlussbeschwerdeführerin davon ausgeht, dass sich die Lehre des Streitpatents im Spannungsfeld zwischen der Konfokalmikroskopie (insbesondere mit beschränkbarem Pixeldetektor), der konfokalen Thetamikroskopie und der Lichtblattmikroskopie bewege (vgl. Anschlussbeschwerdeschriftsatz vom 19.03.2021, Seite 3, Mitte), stimmt der Senat dem grundsätzlich zu. Damit ist für die Analyse einer dem Streitpatent zu Grunde liegenden erfinderischen Tätigkeit zu untersuchen, ob der Fachmann ausgehend von der konfokalen Mikroskopie bzw. Theta-Mikroskopie oder von der Lichtblattmikroskopie in naheliegender Weise zum Gegenstand des Patentanspruchs 1 gelangt, was aus Sicht des Senats zu verneinen ist.

6.3.2 Wird die Lehre der Druckschrift E10 als Ausgangspunkt für den Fachmann herangezogen, lässt sich die Argumentation der drei Einsprechenden hierzu wie folgt zusammenfassen:

Die Weiterentwicklung der konfokalen Thetamikroskopie zur Lichtblattmikroskopie habe einen Wechsel von einer konfokalen zu einer Weitfeldkonfiguration, d.h. von

einer räumlich stark begrenzten zu einer räumlich wenig begrenzten Erfassung des von der Probe ausgehenden Lichts beinhaltet. Der Stand der Technik vermittele dem Fachmann demnach, dass der erfasste Bereich der beleuchteten Probe zumindest zwischen der konfokalen und der Weitfeldkonfiguration, also zwischen einem Lichtpunkt (*0. Dimension*) und einem Lichtblatt (*2. Dimension*), wechseln könne.

Der Fachmann kenne individuell auslesbare Detektoren (zumindest aus einer der Druckschriften E1, E2, E3, E5 und E17) genauso wie einstellbare Blenden.

Daher werde der Fachmann auch Konfigurationen in dem Kontinuum zwischen dem konfokalen und dem Weitfeldmodus, wie z. B. eine Lichtkachel, auffinden, um Streulicht und Tiefenschärfe einerseits und die Größe des Sichtfelds andererseits optimal einzustellen. Es bestehe keinerlei Anlass anzunehmen, dass der Fachmann sich auf die Extrempunkte des Kontinuums (Lichtpunkt sowie Lichtblatt) beschränke.

Der Fachmann gehe daher auch von der Weitfelddetektion, bei welcher die Erfassung des von einer Probe ausgehenden Lichts wenig (i. W. nur durch die Detektorgröße) begrenzt sei, zu einer stärkeren Begrenzung über, z. B. wenn die Detektion um die Strahltaile des Lichtblatts konzentriert werden solle, um eine bessere Tiefenschärfe sowie Vermeidung von Streulicht zu erreichen. Veranlasst werde der Fachmann zu einem solchen Schritt, wenn z. B. das Anregungslicht nur in einem gewissen Bereich der Probe zu detektieren sei, und dieser Bereich nicht der gesamten Detektorfläche, sondern nur einem Abschnitt davon entspreche.

Wenn daher der Fachmann vor der Aufgabe stünde, basierend auf einem Lichtblattmikroskop nach der **E10** den durch einen Detektor erfassten Bereich der Probe einzugrenzen, würde er gemäß den Argumentationen der Einsprechenden bzw. der Anschlussbeschwerdeführerin angesichts der Lehre der **E17** ohne Weiteres zum erteilten Streitpatentgegenstand gelangen.

Diese Argumentation überzeugt den Senat jedoch nicht, denn der Vorteil der Lichtblattmikroskopie besteht laut der Lehre der **E10** gerade darin, dass die Verwendung eines Lichtblatts als Anregungslicht anstelle einer gleichförmigen

Ausleuchtung der Probe das Signal-Rausch-Verhältnis drastisch verbessert und einzelne Teilchen sichtbar macht, welche ansonsten vom Rest der Probe nicht zu unterscheiden wären (E10, S. 1967, Box 3, dort 2. Abs.).

Die E10 sieht einen Vorteil der Lichtblattmikroskopie gegenüber der konfokalen Mikroskopie explizit darin, dass nur ein kleines Volumen um die Fokusebene herum beleuchtet, d. h. mit Laserlicht bestrahlt, und dadurch der Rest der Probe nicht beeinflusst - und damit verschlissen - wird, und dass gerade durch das gleichzeitige Einsammeln der gesamten dabei durch das Lichtblatt angeregten Fluoreszenz ein Raster-scannen nicht mehr nötig ist. Daher ist die Lichtblattmikroskopie gegenüber der scannenden konfokalen Mikroskopie sehr schnell und effizient (E10, S. 1967, rechte Spalte, letzter Absatz mit Figur 2 und zugehöriger Figurenbeschreibung ganz unten; S. 1968, linke Spalte, erster bis zweiter Absatz).

Die E10 beschreibt weiter, dass die Lichtblattmikroskopie aufgrund der höheren Geschwindigkeit und der niedrigeren Lichtbelastung für viele Anwendungen besser geeignet ist als die konfokale Mikroskopie (E10, S. 1972, linke Spalte, zweiter Absatz). Auch wird beschrieben, dass gerade die gleichzeitige Aufnahme eines ganzen „Frames“ (d.h. einer Ebene) Bewegungsartefakte verhindert und effizienter als die zeilenweise Aufnahme in scannenden Mikroskopen (d.h. insbesondere auch in konfokalen Mikroskopen) ist (E10, S. 1973, linke Spalte, erster Absatz).

Der Gegenstand des erteilten Anspruchs 1 mag der in der E10 offenbarten SPIM-Mikroskopie, dabei besonders der Variante der DSLM-Mikroskopie, zwar nahe kommen, gemäß Streitpatent wird jedoch - wie oben unter 4. ausgeführt - nur ein Teilbereich des Detektors aktiviert und dieser aktive Bereich des Detektors mit einem Fokusbereich des Anregungslichts fortlaufend synchronisiert, so dass nur Licht aus Bereichen der Probe aufgenommen wird, die in dem jeweiligen Moment gerade vom Lichtblatt beleuchtet bzw. angeregt werden. Dadurch wird verhindert, dass Streulicht aus Probenbereichen, die nicht im Fokus sind, vom Detektor erfasst

wird. Das Streitpatent betrifft zusammengefasst also ein DSLM-Mikroskop mit einem beschränkt auslesbaren Flächendetektor.

In welcher Weise dem Fachmann diese Lehre des Streitpatents aus einer Kombination der E10 (Lichtblatt-Mikroskopie) und der Lehre der E17 (konfokale Mikroskopie) nahegelegt sein sollte, ist für den Senat nicht erkennbar.

Die in der **E10** beschriebene Lichtblattmikroskopie wird - wie ausgeführt - gerade aus dem Grund als der konfokalen Mikroskopie überlegen charakterisiert, dass die gesamte in der Probe angeregte Fluoreszenz „auf einen Schlag“ durch die Kamera aufgenommen wird. Ein wesentliches Merkmal der konfokalen Mikroskopie ist es hingegen, gerade nicht betrachtete Bereiche mittels des „Pinhole“ (d. h. einer Lochblende) auszublenden, wie durch eine Vielzahl von Druckschriften zur konfokalen Mikroskopie belegt wird. Ausgehend von der E10 würde der Fachmann damit eine in Richtung der Konfokalität führende Modifikation nicht in Erwägung ziehen, ohne erfinderisch tätig zu werden. Denn genau in dieser Annahme, dass eine derartige Modifikation auch Vorteile bringen könnte, wie z. B. ein Ausblenden von Streulicht, ein Verringern von elektronischem Rauschen etc., liegt die erfinderische Tätigkeit des Streitpatents. Die E10 selbst lehrt geradewegs von einer derartigen Konfiguration weg und würde der Fachmann daher als Ausgangspunkt hier nicht heranziehen.

Aber selbst eine Kombination der Lehren der E10 und E17 hätte den Fachmann nicht zur streitpatentgemäßen Lehre führen können. Die E17, die eine punktförmige Beleuchtung und Detektion – und damit einen Extremwert des Kontinuums – lehrt, möchte ausdrücklich konfokal bleiben:

„If the beam splitter 204 of FIG. 2 produces the collimated beams 208 whose images were closer than δ on the area detector 226, then non-confocal scattering from each would be detected by the others, thereby degrading performance. The pattern of the beams 208 created by the beam splitter 204 therefore is most preferably chosen so that no two images are closer than δ at the area detector 226.“ (E17, Abs. [0030]).

Und selbst unter der Annahme, der Fachmann hätte tatsächlich etwas zwischen „Punkt und Fläche“ (abweichend von den ihm bekannten Extremwerten des Kontinuums) schaffen wollen, gäbe ihm der Stand der Technik in Gestalt der **E5** hierfür bereits die Lösung an die Hand: eine konfokale Linienbeleuchtung (d. h. 1-dimensional) und dazu eine Linien-Blende („rolling-shutter“; ebenfalls 1-dimensional). Eine Anregung, in diesem Fall vom konfokalen Prinzip abzurücken, bietet sich dem Fachmann nicht, so dass ihn insoweit auch kein Weg zur streitpatentgemäßen Lehre führen würde.

Von der **E10** (auch in Kombination mit der E17) ausgehend sieht der Senat somit weder Anlass noch Vorbild für den Fachmann, den flächigen Detektorbereich auf eine Linie oder ein schmales Lichtband zu beschränken, zumal dies einer der großen Vorteile der Lichtblattmikroskopie ist und auch so in der E10 beschrieben wird. Die Lösung des Streitpatents, nun die flächige Beleuchtung mit einer Beschränkung des erfassenden Detektorbereichs zu verbinden, liegt – wie auch die Anschlussbeschwerdeführerin selbst ausführt – im Bereich zwischen den bekannten Lösungen und ist überdies ohne Vorbild im Stand der Technik.

6.3.3 Auch der von dem Einsprechenden zu 1) in der mündlichen Verhandlung vorgebrachten Auffassung, dass die in der **E4** gezeigte SPIM-Anordnung dem Fachmann eine synchrone Beschränkung des Detektorbereichs zu einer begrenzten flächigen Beleuchtung nahelege (E4, Abs. [0069], [0071]), vermag sich der Senat nicht anzuschließen. Die Anschlussbeschwerdeführerin führte dazu ergänzend aus, dass sich die Beschränkung sinngemäß aus der Formulierung „...one-dimensional or elongated pixel arrays in the detector...“ insb. dem Plural „arrays“ (E4, Abs. [0071],) ergebe.

Die Patentinhaberin hat dazu zutreffend festgestellt, dass es die Grundidee der E4 ist, mit einem Detektor auszukommen, dessen Grundfläche technologisch bedingt zu klein sein kann (E4, Abs. [0023], [0024]). Die E4 lehrt, einen linear beleuchteten Objektbereich auf einen linearen Detektor abzubilden, dieser nimmt das gesamte

Bild auf, „so that the linear image produced in the detection beam path 5 can be recorded fully by the detector 8 without having to move the detector 8.“ (E4, Abs. [0067], Zeilen 16-18). Die alternative Ausführungsform in Figur 7 der E4 zeigt demgegenüber praktisch eine kinematische Umkehr der Idee aus Abs. [0024].

Soweit der Einsprechende zu 1) weiter ausgeführt hat, dass der „detector 8“ eindeutig 2-dimensional sei (E4, Abs. [0058] Ende: „The two dimensional detector 8 can be, for example, a CCD camera.“), wird diese Argumentation für das in Figur 7 der E4 beschriebene Ausführungsbeispiel in Absatz [0067] aufgehoben, da dort – wie von der Patentinhaberin vorgetragen - zum Detektor 8 geschrieben ist: „The detector 8 is constructed as a pixel detector and, in accordance with the linear image now produced, has more of a “one-dimension” pixel arrangement. In this arrangement, the positioning of the pixels is such that a substantially larger number of the pixels will lie successively in the longitudinal direction of the linear image which is produced, than transversely thereto. The number of pixels in the longitudinal direction or transverse direction is preferably selected so that the linear image produced in the detection beam path 5 can be recorded fully by the detector 8 without having to move the detector 8.“ (E4, Abs. [0067], Z. 8-18).

Zusammenfassend sieht der Senat keinen Weg für den Fachmann, ausgehend von der E4 zur Lösung gemäß dem Streitpatent zu gelangen, vielmehr führt die Lehre der E4 ihn gerade von einer Beschränkung der Detektorfläche weg.

6.3.4 Ausgehend von der **E17**, die eine konfokale Mikroskopieanordnung lehrt, ergibt sich kein anderes Bild: Die E17 kennt schon gar keinen Scanner und keinen aktiven Detektorbereich im Sinne des Streitpatents. Der von der Anschlussbeschwerdeführerin in diesem Zusammenhang angesprochene „gimbal-mounted mirror 114“ ist Bestandteil des in Figur 1 gezeigten vorbekannten Stands der Technik, wie auch von der Patentinhaberin in ihrer Erwiderung auf die Anschlussbeschwerde richtig festgestellt. Insbesondere möchte die Lehre der E17 gerade das Prinzip der konfokalen Mikroskopie nicht verlassen.

Die Ausführungen der Anschlussbeschwerdeführerin, „Der Fachmann würde die Lehren der E18 bis E23 bezüglich des konfokalen Theta-Mikroskops unmittelbar anwenden im konfokalen Mikroskop der E17, um eine verbesserte axiale Auflösung zu erreichen mittels einer geringeren axialen Ausdehnung der Punktspreizfunktion, wobei der Fachmann hierzu lediglich eine weitere Objektivlinse bereitstellen müsste, um den Detektionsstrahlengang vom Beleuchtungsstrahlengang zu trennen, und die beiden Objektivlinsen in einer konfokalen Winkelbeziehung von etwa 90° zueinander anordnen.“ (vgl. Schriftsatz vom 19.03.2021, Seite 24, 2. Absatz), zeigen gerade, wie schwerwiegend der Fachmann in die Struktur des Gegenstands der E17 eingreifen müsste, um zum Gegenstand des Streitpatents zu gelangen. Dazu fehlt ihm jedoch jedweder Anlass. Bei der vorgenannten Sichtweise der Anschlussbeschwerdeführerin handelt es sich zur Überzeugung des Senats vielmehr um eine rückschauende Betrachtung in Kenntnis der Erfindung des Streitpatents.

6.3.5 Für eine Heranziehung der Druckschriften **E18** bis **E21** als Ausgangspunkt fehlt dem Fachmann bereits der Anlass, denn bei den dort gelehrt Theta-Mikroskopen ist die Überlappung der Punktspreizfunktionen von Beleuchtung und Detektion bereits verringert und die Auflösung somit verbessert (vgl. Schriftsatz der Anschlussbeschwerdeführerin vom 19.03.2021, Abschnitt 5. auf S. 23 ff.).

Die in diesem Zusammenhang von der Anschlussbeschwerdeführerin vorgebrachte Auffassung, dass ein „doppeltes Sektionieren“ auch bei der konfokalen Mikroskopie erfolge, vermag den Senat ebenfalls nicht zu überzeugen. Nach dem Vortrag der Anschlussbeschwerdeführerin würde erstens das Beleuchtungslicht auf den Beleuchtungsfokus konzentriert und zweitens das von der Probe erfasste Licht auf den beleuchteten Punkt, z. B. wie in der E17 offenbart, beschränkt. Damit liege ein „doppeltes Sektionieren“ vor (vgl. Schriftsatz vom 19.03.2021, S. 6, 3. bis 4. Absatz). Nach Ansicht des Senats unterscheidet sich dieses jedoch vom streitpatentgemäßen „doppelten Sektionieren“ dahingehend, dass bei der

konfokalen Mikroskopie zweimal „auf den Punkt“ sektioniert wird; das Streitpatent hingegen sektioniert mit der Beleuchtung erst eine Ebene (d. h. schichtweise bzw. tomographisch) und sektioniert dann mit dem Detektor einen kleineren Abschnitt daraus.

6.3.6 Aus Sicht des Senats hat damit der Fachmann weder ausgehend von der Lichtblattmikroskopie, noch von der konfokalen Mikroskopie oder der Theta-Mikroskopie Veranlassung, die streitpatentgemäße Lehre mit einer Beleuchtung durch einen scannenden Laserstrahl bzw. durch ein Lichtblatt und eine zur Beleuchtungsrichtung im Winkel von 60° bis 120° stehende Detektion in einer beschränkten Weitfeldkonfiguration zu realisieren.

Der Gegenstand des erteilten Patentanspruchs 1 ist dem Fachmann daher nicht durch den vorliegenden Stand der Technik nahegelegt und beruht somit auf einer erfinderischen Tätigkeit.

7. Die obigen Ausführungen gelten entsprechend für den erteilten nebengeordneten und auf ein Verfahren gerichteten Patentanspruch 11, dessen Gegenstand die o. g. erfinderische Leistung des Patentanspruchs 1 teilt.

8. Die abhängigen Patentansprüche 2 bis 10 bzw. 12 bis 15 bilden den jeweiligen Gegenstand der erteilten Patentansprüche 1 bzw. 11, auf den sie jeweils direkt oder indirekt rückbezogen sind, in nicht selbstverständlicher Weise weiter und erweisen sich daher ebenfalls als patentfähig.

9. Im Ergebnis waren daher das Streitpatent – unter gleichzeitiger Aufhebung des angefochtenen Beschlusses – in vollem Umfang aufrechtzuerhalten und die Anschlussbeschwerde der Einsprechenden zu 2) zurückzuweisen.

Rechtsmittelbelehrung

Gegen diesen Beschluss steht jedem am Beschwerdeverfahren Beteiligten, der durch diesen Beschluss beschwert ist, die Rechtsbeschwerde zu (§ 99 Abs. 2, § 100 Abs. 1, § 101 Abs. 1 PatG).

Da der Senat in seinem Beschluss die Rechtsbeschwerde nicht zugelassen hat, ist sie nur statthaft, wenn gerügt wird, dass

1. das beschließende Gericht nicht vorschriftsmäßig besetzt war,
2. bei dem Beschluss ein Richter mitgewirkt hat, der von der Ausübung des Richteramtes kraft Gesetzes ausgeschlossen oder wegen Besorgnis der Befangenheit mit Erfolg abgelehnt war,
3. einem Beteiligten das rechtliche Gehör versagt war,
4. ein Beteiligter im Verfahren nicht nach Vorschrift des Gesetzes vertreten war, sofern er nicht der Führung des Verfahrens ausdrücklich oder stillschweigend zugestimmt hat,
5. der Beschluss auf Grund einer mündlichen Verhandlung ergangen ist, bei der die Vorschriften über die Öffentlichkeit des Verfahrens verletzt worden sind, oder
6. der Beschluss nicht mit Gründen versehen ist

(§ 100 Abs. 3 PatG).

Die Rechtsbeschwerde ist von einer beim Bundesgerichtshof zugelassenen Rechtsanwältin oder von einem beim Bundesgerichtshof zugelassenen Rechtsanwalt innerhalb eines Monats nach Zustellung dieses Beschlusses beim Bundesgerichtshof, Herrenstraße 45 a, 76133 Karlsruhe, einzulegen (§ 102 Abs.1, Abs. 5 Satz 1 PatG).

Musiol

Dorn

Dr. Wollny

Christoph